心理学报 2021, Vol. 53, No. 6, 587−602
Acta Psychologica Sinica

https://doi.org/10.3724/SP.J.1041.2021.00587

预期错误与急性应激对不同强度恐惧记忆提取消退的影响

李俊娇[1] 陈 伟[2,3,4] 胡琰健[5] 曹杨婧文[6] 郑希付[2,3,4]

([1]广东第二师范学院教师教育学院，广州 510303)
([2]华南师范大学心理学院；[3]华南师范大学心理应用研究中心，广州 510631)
([4]广东省心理健康与认知科学重点实验室，广州 510631) ([5]东莞市东莞中学，东莞 523120)
([6]西安外国语大学学生心理健康教育中心，西安 710128)

摘 要 在条件性恐惧记忆再巩固模型下，预期错误被证明是引发记忆不稳定的必要条件，但其在不同强度恐惧记忆下的作用尚不明确。对于高强度可能导致的提取无效，缺乏相应的探索以寻找解决办法，而应激(stress)在其中发挥的作用值得探索。本研究考察人类被试中，预期错误在不同强度恐惧记忆下的作用，以及提取之后施加外源性应激对于消退进程的影响。结果发现，对于较弱的恐惧记忆，单个预期错误提取后消退可显著抑制恐惧自发恢复；而对于较强恐惧记忆，单个预期错误不能提取恐惧记忆进入再巩固，已消退的记忆还会复发；且在该种情况下，如果在提取后施加外源性急性应激，会进一步增大恐惧恢复。

关键词 条件性恐惧，提取消退，预期错误，急性应激，记忆强度
分类号 B845

1 前言

记忆是一种动态变化的过程，在新信息存在的情况下，原有记忆可能会得到修正或更新。这一动力性一方面提升了个体的适应性，另一方面也使研究者看到了对非适应性记忆(maladaptive memory)进行更新或编辑(edit)的可能性(Hupbach et al., 2007; Phelps & Hofmann, 2019)。多种临床精神障碍如恐惧症(Phobias)、焦虑障碍(Anxiety Disorders, AD)、创伤后应激障碍(Post-Traumatic Stress Disorders, PTSD)及各类成瘾障碍等都以非适应性记忆为主要症状。如何利用记忆的可塑性干预非适应性记忆并预防复发，成为研究者聚焦的问题。

1.1 提取消退(Retrieval-Extinction)范式用于人类恐惧记忆消除

记忆再巩固理论认为，记忆形成并稳定之后通过记忆提取可以使记忆重新变得不稳定，并需要新的蛋白质合成才能再次稳定下来；记忆是一个不断提取并再次储存的过程，再储存的过程即再巩固(reconsolidation)，大量研究证明了这一过程的独立性(Alberini et al., 2006; Duvarci & Nader, 2004; Lee et al., 2006; Nader et al., 2000)。提取已巩固的恐惧记忆会引发两种近乎对立的过程：再巩固和消退。如果提取线索达到某些条件，原先的恐惧记忆会充分激活并去稳定(destabilization)，在此窗口内进行药理学或行为操作的干预，能抑制再巩固过程所需蛋白质的合成，而该记忆在随后的测试中不能被提取，表明记忆可能已被擦除或持久抑制(Duvarci & Nader, 2004; Nader et al., 2000; Kindt et al., 2009; Monfils et al., 2009)。在行为干预方面，2010 年 Schiller 等人使用提取消退范式，证明了在记忆提取后实施消退训练，可有效地消除恐惧记忆并且抑

收稿日期: 2020-02-27
* 国家自然科学基金项目(32000752, 31771218, 31970996)，教育部人文社会科学研究项目(20YJC190009)，广东省哲学社会科学规划项目(GD19YXL01)，幸福广州心理服务与辅导基地，广东省普通高校哲学社会科学重点实验室(2020WSYS002)资助。
通信作者：郑希付, E-mail: zhengxifu@m.scnu.edu.cn

制恐惧返回(Schiller et al., 2010)。一个典型的提取消退范式包含连续的三天实验，第一天使用经典条件恐惧模型建立条件性刺激(Conditioned Stimulus, CS)与非条件刺激(Unconditioned Stimulus, US)之间的联结性记忆；24 小时之后使用单个试次不带 US 的 CS+进行记忆激活，10 分钟后进行消退训练；第三天测试已消退恐惧的恢复(recovery)程度(Schiller et al., 2010)。近年来，该范式的成功运用引发了一系列的变式以及对其他类型行为干预效果的探索，包括使用 US 提取以减少线索特异性(Liu et al., 2014; Xue et al., 2012)，使用多线索复合刺激模型进行提取消退(Li et al., 2017)，使用不确定性提取引发记忆再巩固(Yang et al., 2019)，以及使用认知任务(James et al., 2015)、反条件作用(Gera et al., 2019)、观察替代消退(Golkar et al., 2017)、想象消退(Agren et al., 2017)等代替传统的消退训练等，运用于对恐惧记忆、毒品和酒精成瘾记忆的消除方面(Das et al., 2015; Goltseker et al., 2017; Luo et al., 2015)。

1.2 恐惧记忆强度和提取预期错误是制约记忆进入再巩固的边界条件

并不是所有的记忆在个体进行提取时都能进入再巩固状态，也可能仅仅是回忆起原先的经验，但并未使记忆重返不稳定，这种情况称为“仅提取”(Elsey & Kindt, 2017)。而只有通过提取使得先前的记忆再次变得不稳定，容易整合当下新的信息，才具有改变(更新或删除)的可能性。记忆能够进入这一不稳定状态的条件称为记忆再巩固的边界条件(boundary conditions)。目前一般认为，记忆再巩固的边界条件主要包含两类：提取阶段边界条件和记忆本身特性(Li et al., 2017; Sevenster et al., 2018)。在提取边界条件中，提取阶段的具体实验设置决定了提取干预能否有效预防恐惧恢复(fear recovery)(Hu et al., 2018; Kindt, 2018; Zuccolo & Hunziker, 2019)。其中，提取时的新异性信息被视为记忆更新的驱动力。研究证明，预期错误(Prediction error, PE)是决定记忆是否能够去稳定的关键因素(Li et al., 2019; Sevenster et al., 2013)。预期错误是指预期的行为结果与实际出现的结果之间出现差异和不匹配(Rescorla & Wagner, 1972)，即对预期的偏离(violation of expectation)。Sevenster 等人在 2013 年首先报告可以使用预期错误来引发记忆再巩固，随后研究者在不同的记忆类型中，使用不同的 PE 产生方式对其在再巩固干预中的作用进行考察，证明了 PE 在记忆由稳定状态到不稳定状态的过程中发挥了重要作用，这一过程是经由突触可塑性实现的(Diaz-Mataix et al., 2013; Fernandez et al., 2016; Sinclair & Barense, 2018)。而近年来该领域的重要进展之一是将 PE 的作用从定性研究推向定量化。Kindt 等人使用 β-肾上腺素能受体抑制剂心得安(propranolol)的研究证明，PE 对于记忆再巩固的触发并不是全或无的作用，还涉及到 PE 的量(degree of PE)的问题(Sevenster et al., 2014b)。我们先前将这一范式由药物干预迁移到行为干预，得到了一致的结果(陈伟 等., 2018)。上述研究均说明，PE 在再巩固干预范式中的作用具有跨物种和多种设置方式与干预方式的普适性。

此外，记忆本身的特点，包括记忆强度、记忆年龄等也是决定记忆是否能再次返回不稳定的重要边界条件。研究表明，当记忆强度较大，记忆痕迹较强时，会抗拒进入再巩固，从而使得相应的干预措施无效(Eisenberg et al., 2003; Robinson & Franklin, 2010; Suzuki et al., 2004; Wang et al., 2009)；需要通过其他手段，例如延长提取时间，增加提取次数等方法才能提取记忆进入再巩固(Suzuki et al., 2004)。由于记忆再巩固的干扰范式如果要用于临床治疗，必须考虑到临床情绪障碍涉及到的负性记忆强度大、应激高的特点。因此，对于较高强度的恐惧记忆而言，如何恢复其对于提取操作的敏感性，使其更易于经历不稳定状态，成为提取消退范式研究向临床应用转化的一个难点和重要问题。总之，这两类边界条件相互作用，最终共同决定了记忆能否被去稳定，以及能否通过再巩固干预得到更新。

1.3 应激(stress)或应激激素(stress hormone)对于记忆可塑性的影响

1.3.1 应激可以增大预期错误的信号

预期错误是驱使新学习产生的动力因素，而应激同样对于记忆可塑性具有重要影响。近年的一项 fMRI 研究，探索了位于腹侧纹状体(ventral striatum)的 PE 信号与应激的关系。发现与安全情境下的被试相比，处于威胁情境下的被试具有显著更强烈的负性 PE 神经信号，但并未体现在正性 PE 神经活动上的(Robinson et al., 2013)。研究者认为，由于 PE 被视为形成刺激−结果联合的关键驱动性因素，因此应激状态导致的 PE 强度的增加可以视为应激相比于刺激−奖赏联合，更有利于刺激−威胁联合的形成，而这是具有生物进化意义的。

1.3.2 应激可以增强或削弱记忆的再巩固

应激对记忆再巩固过程具有复杂的影响，主要体现在其作用因应激任务的性质、应激源类型以及应激施加的时间点等诸多因素而不同，因此在研究结论上常常出现不同甚至相反的结果(Akirav & Maroun, 2013)。研究者使用糖皮质激素拮抗剂RU486 注射于记忆提取之后的基底外侧杏仁核(Basolateral Amygdala, BLA)，发现长时声音恐惧记忆和抑制性的回避记忆均受到了损害，说明声音恐惧记忆的再巩固需要糖皮质激素(Tronel & Alberini, 2007)。然而也有研究发现，糖皮质激素受体激动剂也可损害恐惧记忆的再巩固。研究者在激活背景性恐惧记忆之后，立刻注射皮质醇，结果发现显著降低了随后回忆的成绩，不过在重建测试中复发，暗示了皮质醇可以在记忆提取之后暂时地减弱恐惧记忆(Cai et al., 2006)。

另一项动物研究表明，应激激素对于激活后记忆的效果要因习得记忆的强度而异。在大鼠习得了高强度恐惧(1.5 mA 足底电击)和低强度恐惧(0.4 mA 足底电击)记忆 24 小时之后，将其放入原习得环境 90 秒来激活其恐惧记忆，然后马上注射皮质醇或生理盐水。在记忆提取后第 1、第 7 和第 14 天进行的记忆测试表明，皮质醇激素损害了对高强度恐惧记忆的提取，而对低强度恐惧记忆没有作用(Abrari et al., 2008)。

在人类被试的研究中，研究发现应激施加的时间点，对于预测应激对记忆巩固或再巩固的影响尤为关键。急性应激(acute stress) 在记忆提取之前而不是之后施加，被证明可以破坏条件性恐惧记忆的再巩固，达到抑制恐惧恢复的效果，而不需要另外进行消退训练。这一结果说明应激对于恐惧记忆再巩固起到一种广泛的抑制性效果，与心得安等药物干预产生的效果类似(Meir Drexler & Wolf, 2017)。然而如果应激是在记忆提取之后施加，则是相反的效果。对人类条件性恐惧的研究表明，对于一种已经形成的恐惧记忆，24 小时以后进行记忆提取或者不提取，然后再注射可的松(cortisol)，在第三天的恐惧恢复测试中发现，只有进行了记忆提取的组出现了显著的恐惧记忆重建。这证明应激激素对于记忆的再巩固起到促进作用(Drexler et al., 2015)。

因此，应激对记忆再巩固的影响到底是增强还是削弱，不能一概而论，需结合具体的实验设置而定。由于应激对于记忆可塑性造成的诸多可能影响，以及与 PE 之间存在的关系，有必要深入探索是否可以利用应激激素结合 PE 改变恐惧强度造成的边界。

1.4 问题提出

综上我们发现，目前较缺乏将恐惧特性(如强度)和提取边界(如 PE)结合起来的研究，限制了提取消退范式由实验室研究向临床应用的转化。首先，缺少建立人类被试较高强度恐惧记忆的实验范式。虽然临床患者本身具有高强度恐惧记忆，但由于临床被试的情绪障碍种类、病程、成因等各不相同，不利于研究设计与结果解释。其次，缺少验证单个 PE 对于较高强度记忆提取激活效果的研究。目前关于 PE 的研究使用的记忆模型多为实验室模型，恐惧强度较低且多数没有操纵强度，其结果不能直接迁移到临床障碍中去。最后，缺少应激应用于较高强度恐惧记忆提取阶段效果的研究。应激激素对于记忆再巩固的作用因应激施加时间点不同而不同，目前较少有研究探索在提取后实施应激任务的影响，以及是否可以利用其结合 PE 以克服恐惧强度造成的边界。

因此，本研究试图借鉴动物实验的结果在人类被试中建立不同强度恐惧记忆，进而验证单个 PE 提取在激活较高强度恐惧记忆的效果；针对较高强度记忆，考察 PE 提取后的应激操作对于消退进程的影响。我们假设，单个 PE 提取可以引发一般强度恐惧记忆再巩固，而对高强度恐惧无效。在较高强度恐惧中实施提取后应激，如果可以帮助开启再巩固，则没有明显恐惧恢复；如果不能有效引发记忆去稳定状态，则由于应激对于消退记忆造成的提取妨碍，会导致更大程度的恐惧恢复。

2 研究方法

2.1 被试

从华南师范大学招募 18~25 岁健康被试，选取标准为：排除医学和精神病问题以及可能会影响 HPA (hypothalamic–pituitary–adrenal)轴的药物使用情况，贝克抑郁问卷(Beck Depression Inventory, BDI)测试得分<19 分。本实验通过了华南师范大学心理学院研究伦理审查委员会的伦理审查(批准编号：182)。被试在实验前均签署了书面的知情同意书，对于完成全部 3 天实验的被试给予被试费。将被试随机分配在 3 种实验条件下：(1) G1：习得阶段 US 在变动的、不可预期的时间点出现，提取阶段使用一个 PE 进行提取后不进行应激任务条件，即“不可预期 US_无应激组”; (2) G2：习得阶段 US 在变动的、不可预期的时间点出现，提取阶段使用

一个 PE 提取后施加应激条件，即“不可预期 US_应激组”; (3) G3：习得阶段 US 在固定的、可预期的时间点出现，使用一个 PE 提取后不进行应激任务条件，即“可预期 US_无应激组”。

总共 77 名被试参与实验，使用皮肤电(Skin Conductance Response, SCR)和恐惧增强惊跳反应(Fear-Potentiated Startle Response, FPS)作为恐惧测量指标，分两阶段收集被试。前期收集 SCR 数据 50 人，全部参与数据分析。两期共收集 FPS 数据 76 人，剔除无效数据(仪器脱落等原因)和恐惧未习得的被试共 18 人，FPS 有效数据 59 人(包括前期 42 人，后期 17 人)。恐惧未习得的筛选标准为：第一天习得后半段 FPS 的 Z 分数为负值的被试。

对于全部参与数据分析的被试共计 67 人(SCR 或 FPS 有效)进行特质焦虑(State-Trait Anxiety Inventory, STAI-T)和 BDI 的组间比较，发现 3 组被试在 STAI-T 和 BDI 上的得分差异均不显著(STAI-T: $F(2, 64) = 1.35$, $p = 0.266$; BDI: $F(2, 64) = 0.43$, $p = 0.655$)。两个测量指标上的有效被试情况和量表得分见表 1。

表 1 实验分组和样本量

变量	组别			*p*
	G1	G2	G3	
提取阶段	单个 PE	单个 PE+SECPT	单个 PE	
N (SCR)	16	19	15	
N (FPS)	15	21	23	
年龄(岁)	20.88 ± 1.54	20.04 ± 1.80	21.44 ± 2.58	0.069
STAI-T	37.35 ± 10.88	41.83 ± 7.10	39.78 ± 7.92	0.266
BDI	6.94 ± 4.53	8.44 ± 5.96	7.26 ± 5.83	0.655

注：G1: 不可预期 US_无应激组，G2: 不可预期 US_应激组，G3: 可预期 US_无应激组。SECPT: Social Evaluate Cold Pressor Test, 社会评价的冷水应激测试任务；PE: Prediction Error, 预期错误。*M* ± *SD*.

2.2 实验材料

本实验使用单线索刺激作为实验材料，使用两个不同形状和颜色的立体几何图形分别作为条件刺激 CS1 和 CS2，其中一种刺激呈现后会伴随 US，作为 CS+；另一种条件刺激呈现后不会伴随 US，作为 CS−。US 为 50 个脉冲/秒、持续 200 ms 的直流电电刺激，由一台恒压电刺激仪进行控制，电刺激仪型号 DS2A-Mk.II (Hertfordshire, UK)。电刺激强度为在实验之前被该名被试评定为“极端不舒服，但不疼痛”的强度。该温和电击通过连接到右手手腕上的电极传送给被试，在皮肤和电极之间使用导电凝胶。为避免实验材料对被试间造成的影响，作为 CS+的刺激类型在被试内部进行平衡。

2.3 测量指标

2.3.1 皮肤电

使用 NEXUS-10 (BioTrace Medical, San Carlos, CA, USA)生物反馈仪进行 SCR 采集，采样率 120 Hz。生物反馈仪的两个电极分连接到左手的食指和中指上，手指的第一和第二趾骨之间。使用 BioTrace+软件对 SCR 波形进行离线分析，对 CS 和 US 反应的 SCR 幅度分别对应被试对条件刺激和非条件刺激的恐惧反应。

对于 SCR 的数据处理，参考 Kindt 团队的处理方法，使用 CS 呈现后 5 s 中 SCR 的最大值(不可预期 US 条件下为 CS 后 3 s 最大值)减去 CS 呈现前 1 s 中 SCR 的平均值进行衡量，再通过开方转化为标准分。该方法为公认的皮肤电数据处理方法之一，在多项人类实验中进行运用，被证明可以有效衡量恐惧反应(Sevenster et al., 2013; Soeter & Kindt, 2011)。

2.3.2 恐惧增强惊跳反应

眨眼反射被认为会在厌恶的恐惧条件下得到增强，从而衡量条件性恐惧的大小，其强度可以通过右眼轮匝肌对于强噪音的眨眼惊跳反应的肌电(electromyography, EMG)进行测量(Davis, 2006)。在每个 CS 呈现时间内(CS 呈现后 4300 ms)出现一个高分贝的声音刺激(104 db, 40 ms 爆破音)作为探测刺激记录惊跳值，在 CSs 呈现的间隔时间即 ITI 内出现相同的声音刺激，作为白噪音(noise alone, NA)。使用两个 7 mm 的银/氯化银电极片在涂上导电膏之后，分别置于被试的下眼睑皮肤上距离瞳孔中央 1 cm 处和外眼角下方 1 cm 处，另有一个接地的参考电极置于同侧耳后(Blumenthal et al., 2005)。听觉刺激通过一个头戴式耳机传送，眨眼引起的 EMG 使用国产 Xeye Human Startle Reflex 人类震惊反射系统进行记录，采样率 1000 Hz，低通 500 Hz，高通 10 Hz，使用滤波后的信号进行数据分析。

对于 FPS 的数据处理，参考 Kindt 团队的处理方法，取探测刺激呈现后 50~300 ms 窗口内的峰值(Kindt & Soeter, 2013; Soeter & Kindt, 2011)作为度量。对于测量的基线值大于 10 μV 的波形考虑存在惊跳反射前明显眨眼动作或电极接触不良，肌电信号噪声过大，则设置该试次为缺失值。对于得到的 FPS 原始数据以单个被试的天数为单位转化为 Z 分数进行统计分析。

2.3.3　血压、心率变异性(Heart Rate Variability, HRV)

血压使用电子血压计(OMRON 7320)对被试的左上臂进行测量，记录测量时间点的收缩压和舒张压。心率使用 BioTrace 连接在被试手指上的传感器进行实时记录。

心率变异性是连续心跳间期的变化，研究表明在建康成年人中，短期 HRV 分析可以作为度量急性心理应激的有效指标，衡量被试的应激水平(Castaldo et al., 2015)。虽然在应激相关实验中，皮质醇(glucocorticoids)水平被视为应激测量的“金标准”而得到广泛采用，但是近年来已有证据显示 HRV 也是一个有效衡量应激水平的指征，并在多个领域中得到应用(Brugnera et al., 2017; Schubert et al., 2009; Wagner et al., 2015)。因此本实验使用 HRV 作为应激测量的主要生理指标。主要采用 HRV 分析体系中的频率域分析，频率域方法是将 RR 间期编译的波纹按照频率进行分类分析的方法，主要参数有高频成分(HF)、低频成分(LF)以及高低频之比(LF/HF)等。本实验 HRV 数据的处理方法为：实验过程中在测量被试血压时的 4 个点进行标记(图 2)，截取从标记前 30 s 到标记后 30 s 的 1 min 数据作为分析区间。

2.4　实验流程

实验分 3 天进行，要求被试在 3 天同一时间来实验室参加实验。使用单盲控制，第一天时告知被试这是一个综合的实验项目，其中包含几个不相关的任务，包括温和电击测试，冰水应激挑战以及问卷测验等，为避免相互干扰，分开在不同的天中。实验开始前，先对被试进行个体化电击强度评定，即通过一个 0~9 分的评定任务，选择一个让该被试感到“极端不舒服但不疼痛”的电击强度用于后续实验。主观测量部分使用正性负性情绪量表(Positive Affect and Negative Affect Scale, PANAS)测量被试当下的情绪感受，并使用主观感受(Subjective feeling, SF)问卷测试了被试对压力的主观感受。总的实验流程见图 1-A。

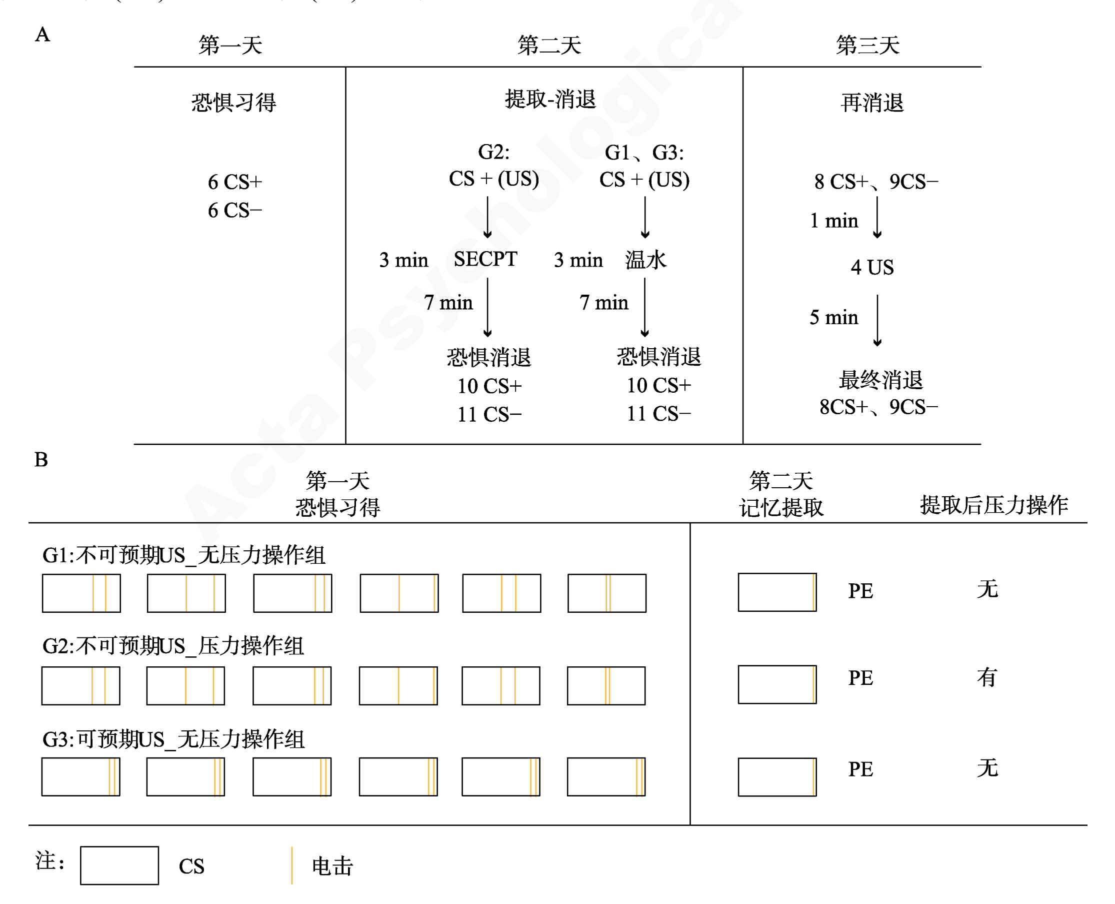


图 1　实验程序示意图。A：总的实验流程图; B：习得阶段恐惧强度操作及提取阶段示意图。

注：对恐惧强度的操纵为：在第一天使用 CS 呈现后半段不可预期时间点出现的两次电击(US)，形成 CS−不可预知的 US 联合，预期产生较高强度恐惧记忆(G1、G2)；使用在 CS 呈现时间的最后固定时间点(分别出现在第 4800 ms 和第 5800 ms) 出现的两个 US，形成 CS−可预知的 US 联合，预期产生较低强度的恐惧记忆(G3)。对预期错误(PE)的操作为：在第二天对于所有组使用最后一个 US (第 5800 ms)进行提取，在所有组造成电击次数上的预期错误，即原本被试在习得阶段都是进行两次电击，形成了对于每个 CS 都跟随两次 US 的预期。但在提取阶段 CS 呈现时，只跟随 1 次 US，因此会形成单个预期错误(single PE)。

2.4.1 第一天条件性恐惧习得

在恐惧习得阶段，使用经典条件性作用范式建立恐惧联结，在 CS+呈现后以 100%的比例伴随电击，在 CS−呈现之后不伴随电击。习得结束之后询问被试两类 CS 与电击的关系。关于记忆强度操作，参考前人的研究范式，使用可预期的(Predictable)的电击出现时刻建立 CS−可预期 US 联合以形成较弱恐惧，使用不可预期的(Unpredictable)电击出现时刻建立 CS−不可预期 US 联合以形成较强恐惧记忆(图 1-B) (Amadi et al., 2017)。每个 CS 呈现 6000 ms，为避免电击对于 SCR 信号的干扰，在 CS+呈现的后半段即后 3000 ms 内出现 US，每个 CS+呈现过程中出现两次 US。试次间的时间间隔(inter-trial interval, ITI)在 15~17 s 内随机变化。根据 Amadi 等人(2017), CS−不可预期 US 联合(CS− unpredictable US association)可以比 CS−可预期 US 联合(CS− predictable US association)产生显著更高的依赖于杏仁核的恐惧反应，据此我们假设此操作可造成各组间恐惧强度的相对差异。习得阶段具体试次与强度操纵情况见图 1-A、B。

2.4.2 第二天提取(任务)−消退

24 小时之后，被试来到同一实验室进行第二天的实验。在第一天结束时口头提醒被试在第二天参加实验前 2 小时内不要吃东西或者喝饮料，可以喝水。第二天实验开始前，要求被试回忆并报告第一天实验中电击和图片的匹配规律。实验开始后，向被试呈现一个试次的 CS+进行记忆提取，为造成提取时的预期错误，用于提取的 CS+仅伴随一个 US，通过习得阶段 CS 匹配的电击个数与提取阶段的差异使被试产生单个 PE (图 1-B 及标注)。

对于“G2：不可预期 US_应激组”，在记忆提取完成后主试立刻进入房间，开始对被试进行社会评价冰水压力测试(Social Evaluate Cold Pressor Test, SECPT)，持续 3 分钟。完成 SECPT 后休息 7 分钟，进行恐惧消退训练，消退由一个包含 10 个 CS+和 11 个 CS−的消退序列进行(图 1)。

SECPT 是一种成熟的施加外源性应激的方法(Schwabe & Schachinger, 2018; Schwabe & Wolf, 2010)，该测试被证明比常规的冰水压力测试(Cold Pressor Test, CPT)有更好的效果。SECPT 的操作步骤为：

(1) 让被试将手腕部及以下浸入冰水(0~4℃)里 3 分钟;

(2) 被试在无法忍受时可以将手拿出，但尽量坚持越久越好，到了 3 分钟就让被试拿出(Bos et al., 2014);

(3) 在浸入冰水的同时用录像机对被试进行录像并由主试在旁边监视。

对于“G1：不可预期 US_无应激组”和“G3：可预期 US_无应激组”，在记忆提取后让被试进行 3 分钟的温水任务，被试将手浸入 35~37℃的水中，并且不会被监视或者录像(Schwabe & Wolf, 2010)。完成后休息 7 分钟，进行恐惧消退训练。

应激测量的生理指标使用心率变异性和血压，在 4 个时间点进行测量：任务前(pre)，任务当中(mid)，任务之后立刻(post)，实验结束之后(end)。应激的主观指标使用主观感受评定，在 SECPT 或者温水任务后，请被试回答：“你在多大程度上感到有压力？”，“你在多大程度上感到痛苦？”以及“你在多大程度上感到不愉快？”三个问题。要求被试使用 0~9 的 10 点量表对此时此刻的感受进行评定：0 表示一点也不，9 表示极端的(Bos et al., 2014)。

第二天各生理指标和问卷的测试时间点如图 2 所示。

2.4.3 第三天恐惧恢复测试

24 小时后，对被试在同一环境中进行恐惧恢复测试。和前两天的实验流程一样，连接好电击仪、生物反馈仪和震惊反射仪并佩戴耳机，电击仪开关保持在打开状态。首先使用一个包含 8 个 CS+、9 个 CS−的消退序列进行恐惧自发恢复测试和再消退。完成后休息 1 分钟，在无预警的情况下给予被试 4 次连续的电击，电击强度和习得相同。随后休

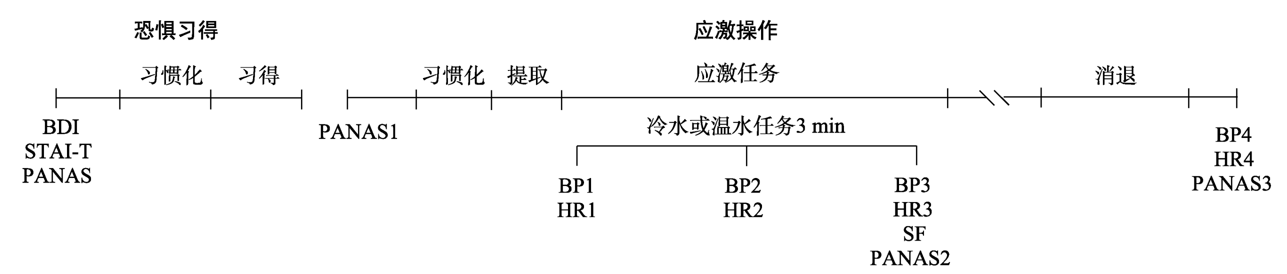


图 2 第一天、第二天各生理指标与问卷测量的时间点

注：BDI：贝克抑郁量表; STAI-T：特质焦虑问卷; PANAS：正性负性情绪量表; BP：血压; HR：心率; SF：主观感受; 各名称之后的数字代表测试的时间序号。

表 2　各组在社会评价冰水应激/温水任务中心率变异性频率域参数值对比

实验分组	G1 不可预期 US_无应激 n = 15	G2 不可预期 US_应激 n = 20	G3 可预期 US_无应激 n = 22	F	p
LF					
前(pre)	71.70 ± 40.66	128.85 ± 108.95	120.87 ± 126.45	1.46	0.24
中(mid)	106.56 ± 145.84	227.76 ± 313.37	84.53 ± 82.59	2.29	0.11
后(post)	125.57 ± 109.65	130.52 ± 168.65	149.50 ± 181.47	0.12	0.89
HF					
前(pre)	44.83 ± 38.65	96.02 ± 86.74	68.66 ± 65.67	2.43	0.10
中(mid)	73.57 ± 78.74	102.51 ± 100.09	74.11 ± 55.91	0.51	0.61
后(post)	55.46 ± 28.64	63.04 ± 40.96	88.76 ± 64.18	0.12	0.89

注：前(pre)——浸水操作前、中(mid)——浸水过程中(1.5 min)、后(post)——浸水结束后立即。LF--低频成分, HF--高频成分。$M \pm SD$. ** $p < 0.01$

息 5 分钟。休息结束后使用与上述相同的消退序列进行恐惧重建测试和最终消退(图 1-A)。

3　结果与分析

3.1　应激操作效果分析

3.1.1　应激的生理指标：HRV 和血压

血压、心率和主观测试的结果分析均使用全部参与数据分析的被试(SCR 或 FPS 有效)为分析样本。在 HRV 上，剔除极端数据后(正负 3 个标准差之外)，得到 3 组在频率域参数上的值(表 2)，发现在应激任务的过程中 G2 组的 LF 成分高于 G1 和 G3 条件(图 3)，方差分析未达统计显著，$F(2, 42) = 2.29$, $p = 0.11$；但两组比较(LSD)上 G2 高于 G3 ($p = 0.04 < 0.05$)。一般认为，LF 主要与交感神经活动有关，在应激状态下 LF 会有明显升高。因此本结果说明 SECPT 引发了该组被试较高的急性应激水平。

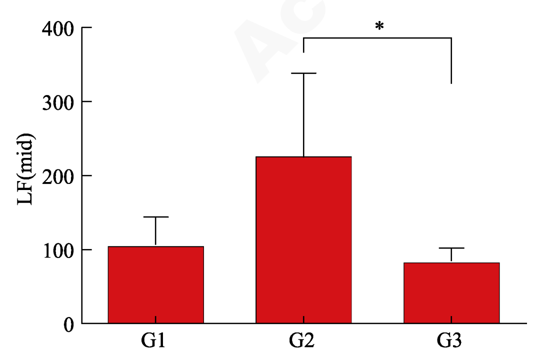


图 3　SECPT 任务过程中各组在心率变异性低频成分上的分值比较

在血压方面，结果发现，在 SECPT 任务进行中三个组在收缩压(Systolic BP)和舒张压(Diastolic BP)上均存在显著差异。在 Systolic BP (mid)上三组差异显著，$F(2, 63) = 21.72$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.41$。多重比较发现 G2 的 Systolic BP (mid)显著高于 G1 ($t = 5.49$, $p < 0.001$, $d = 1.62$, 95% CI [14.06, 35.94])和 G3 ($t = 5.81$, $p < 0.001$, $d = 1.86$, 95% CI [13.54, 32.61])。在 Diastolic BP (mid)上三组差异显著($F(2, 63) = 40.50$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.56$), G2 的 Diastolic BP (mid)显著高于 G1 ($t = 7.67$, $p < 0.001$, $d = 2.76$, 95% CI [16.13, 30.83])和 G3 ($t = 7.76$, $p < 0.001$, $d = 2.09$, 95% CI [14.31, 27.11])。

为考察时间进程上应激的变化，对各个组进行不同时间点之间的配对样本 t 检验，发现只有 G2 从任务前到任务过程中出现收缩压和舒张压的显著升高[Systolic BP (pre)-(mid) $t(22) = -9.40$, $p < 0.001$, $d = -1.96$, 95% CI [−26.75, −17.08]; Systolic BP (pre)-(post) $t(22) = -2.73$, $p = 0.012 < 0.05$, $d = -0.57$, 95% CI [0.95, 6.96]; Diastolic BP (pre)-(mid) $t(22) = -12.14$, $p < 0.001$, $d = -2.53$, 95% CI [−30.75, −21.77]; Diastolic BP (pre)-(end) $t(22) = -2.00$, $p = 0.058$, $d = -0.42$, 95% CI [−6.383, 0.122]]。

由于血压的升高与应激状态密切相关，可以作为应激引发的参考指标；结合 HRV 的结果，可以说明 SECPT 有效引发了 G2 条件下的急性应激状态。

3.1.2　应激的主观指标

在对应激的主观感受上，衡量被试感觉到“压力”、“疼痛”和“不愉快”的程度。结果表明，三组在“压力” ($F(2, 63) = 3.42$, $p = 0.04 < 0.05$, $\eta^2 = 0.10$)、“疼痛” ($F(2, 63) = 15.14$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.33$)和“不愉快” ($F(2, 63) = 8.15$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.21$)上均差异显著。多重比较结果表明，在“压力”上，G2 显著高于 G3 ($t = 2.41$, $p = 0.048 < 0.05$, $d = 0.67$)；在“疼痛”上，G2 显著高于 G1 ($t = 4.48$, $p < 0.001$, $d = 1.40$)和 G3 ($t = 4.94$, $p < 0.001$, $d = 1.36$)；在“不愉快”上，

G2 显著高于 G1 (t = 2.82, p = 0.017< 0.05, d = 0.82)和 G3 (t = 3.88, p < 0.001, d = 1.08)。G1 和 G3 条件间差异不显著。结果说明, 被试在 SECPT 下应激主观感受明显大于未进行 SECPT 的被试。

3.2 皮肤电(SCR)指标结果分析

3.2.1 皮肤电指标上各阶段总体情况

三组被试在恐惧习得、提取及恐惧消退、再消退(自发恢复测试)和最终消退(重建测试)阶段各试次上的 SCR 情况见图 4。

3.2.2 条件性恐惧的习得

对习得全程进行 2(刺激类型) × 2(时间阶段: 前半段, 后半段) × 3(组别)的多因素重复测量方差分析, 结果表明, 刺激类型的主效应显著, F(1, 47) = 12.81, p = 0.001< 0.01, η^2 = 0.21; 时间的主效应显著, F(1, 47) = 13, p = 0.001 < 0.01, η^2 = 0.21; 刺激类型与时间之间交互作用显著, F(1, 47) = 23.19, p < 0.001, η^2 = 0.33。对习得后半部分 CS+和 CS−试次的配对 t 检验表明, 对 CS+的 SCR 显著高于对 CS−的 SCR, t(49) = 5.06, p < 0.001, d = 0.72。结果说明三组被试都成功习得了恐惧反应。

为衡量习得程序造成的恐惧强度差异, 对比各组从第一天习得最后一个 CS+试次到第二天消退第一个 CS+试次的皮肤电升高情况。对 SCR 升高量进行单因素方差分析, 结果显示组别主效应未达

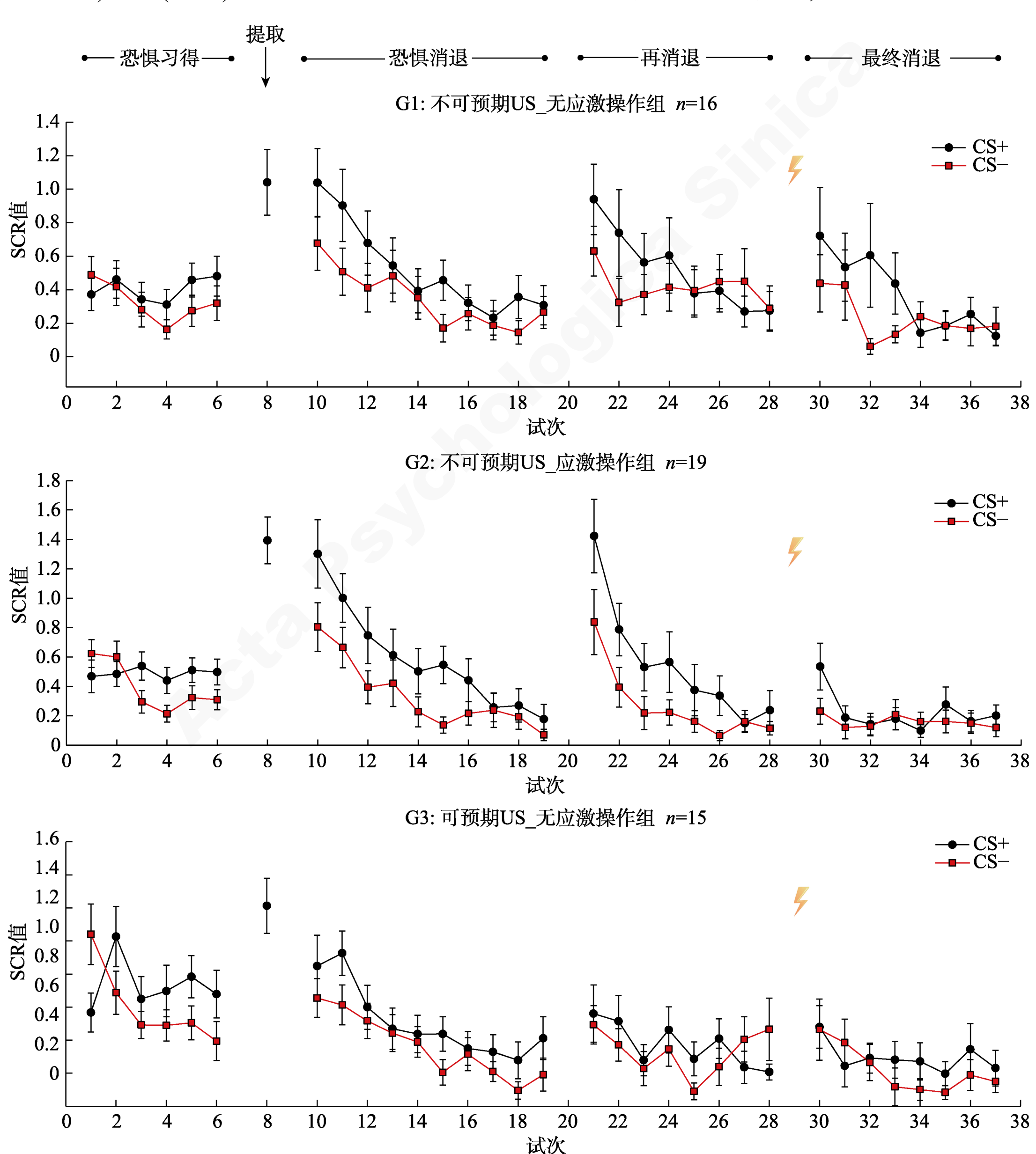


图 4 三组被试在恐惧记忆习得、提取、消退和测试阶段的皮肤电反应

注: 横坐标代表试次: 1 ~ 6 为第一天习得阶段, 8 为第二天提取试次, 10 ~ 19 为第二天消退阶段, 21 ~ 28 为第三天自发恢复测试与消退阶段, 30 ~ 37 为第三天重建测试与消退阶段。误差线表示标准误, 黄色闪电符号代表电击。图 6 同。

到显著, $F(2, 47) = 2.43$, $p = 0.099 > 0.05$; 但两组比较(LSD)发现, G2 条件的恐惧升高量显著大于 G3 条件, $p = 0.033 < 0.05$, 95% CI [0.06, 1.32]。由于样本量有限, 方差分析的结果未达到显著水平, 但是具有较明显趋势。对于 G1 和 G3 组而言, 尽管未达到统计显著, 但由于控制了习得阶段的其他变量, 因此后续实验中在恐惧消除上表现出的差异, 仍可以认为是恐惧强度的操作所导致的。

3.2.3　条件性恐惧的消退

对消退全程进行 2(刺激类型) × 2(时间阶段: 前半段, 后半段) × 3(组别)的多因素重复测量方差分析, 结果表明, 刺激类型的主效应显著, $F(1, 47) = 31.97$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.40$; 时间的主效应显著, $F(1, 47) = 47.34$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.50$; 刺激类型与时间之间交互作用显著, $F(1, 47) = 5.25$, $p = 0.026 < 0.05$, $\eta^2 = 0.09$。对消退后半部分 CS+和 CS−试次的配对 t 检验表明, 对 CS+的 SCR 与对 CS−的 SCR 差异不显著, $t(49) = 1.83$, $p > 0.05$, $d = 0.26$。说明三组被试都成功消退了恐惧反应。

3.2.4　恐惧恢复测试: 自发恢复和重建

自发恢复测试上, 对从消退最后一个试次到自发恢复第一个试次, 进行 2(刺激类型) × 2(试次) × 3(组别)的重复测量方差分析, 结果得到, 刺激类型主效应显著, $F(1, 47) = 14.00$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.22$; 试次主效应显著, $F(1, 47) = 29.11$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.34$; 试次与组别之间交互作用显著, $F(2, 47) = 4.47$, $p = 0.017 < 0.05$, $\eta^2 = 0.11$。

使用自发恢复的第一个 CS+试次的 SCR 减去消退的最后一个 CS+试次的 SCR, 作为恐惧自发恢复量的指标。单因素方差分析的结果显示, 组间差异显著, $F(2, 47) = 5.14$, $p = 0.01 < 0.05$, $\eta^2 = 0.18$; 多重比较(Tukey)发现, G2 显著高于 G3, $t = 3.17$, $p = 0.007 < 0.01$, $d = 1.03$。上述结果说明, 三组有不同程度的恐惧自发恢复, 其中 G2 有显著更高的自发恢复。

对上述两个关键试次在各组组内进行配对样本 t 检验, 结果显示 G1 条件下 CS+的 SCR 在这两个试次上有显著升高, $t(15) = -3.06$, $p = 0.008 < 0.01$, $d = -0.77$; G2 条件有显著升高, $t(18) = -4.64$, $p < 0.001$, $d = -1.07$; G3 条件无显著差异, $t(14) = -0.81$, $p > 0.05$, $d = -0.21$。这些结果提示, G1 和 G2 条件下均出现恐惧自发恢复, G3 则没有明显的自发恢复。SCR 指标上三组被试自发恢复量的对比如图 5-A 左所示。

重建测试上, 对从自发恢复最后一个试次到重建第一个试次, 进行刺激类型 2(刺激类型) × 2(试次) × 3(组别)的重复测量方差分析, 结果得到, 试次主效应显著, $F(1, 47) = 9.14$, $p = 0.004 < 0.01$, $\eta^2 = 0.16$; 其余主效应与交互作用均不显著。结果说明, 三种条件具有相似的恐惧重建水平。各组的恐惧重建量的对比如图 5-A 右所示。

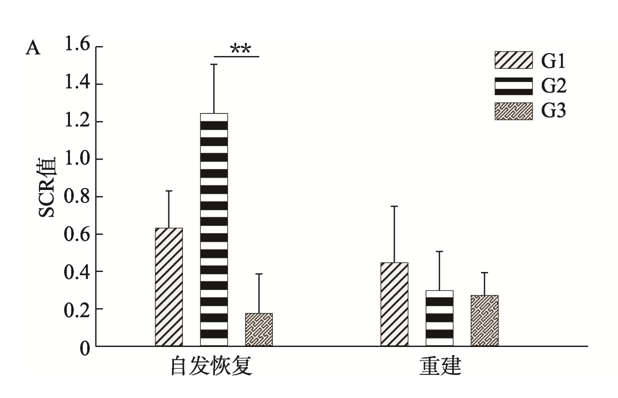
3.3　恐惧惊跳反应(FPS)指标结果分析

3.3.1　恐惧惊跳反应指标上各阶段总体情况

三组被试在恐惧习得、提取及恐惧消退、再消退(自发恢复测试)和最终消退(重建测试)阶段各试次上的 FPS 情况见图 6。

3.3.2　条件性恐惧的习得

对于 FPS 指标, 对习得全程进行 2(刺激类型) × 2(时间阶段: 前半段, 后半段) × 3(组别)的多因素重复测量方差分析, 结果发现, 刺激类型的主效应显著, $F(1, 56) = 7.57$, $p = 0.008 < 0.01$, $\eta^2 = 0.12$; 时间的主效应显著, $F(1, 56) = 9.87$, $p = 0.003 < 0.01$,



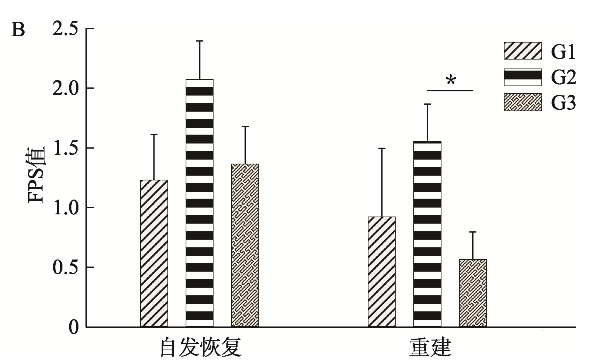


图 5　各组在恐惧自发恢复量和重建量上的对比。A 以皮肤电(SCR)为测量指标的恐惧恢复对比; B 以惊跳反应(FPS)为测量指标的恐惧恢复对比。

注: 恐惧自发恢复量 ＝ 再消退的第一个 CS+试次的恐惧反应 − 消退训练最后一个 CS+的恐惧反应; 恐惧重建量 ＝ 最终消退的第一个 CS+试次的恐惧反应 − 再消退最后一个 CS+的恐惧反应。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$。

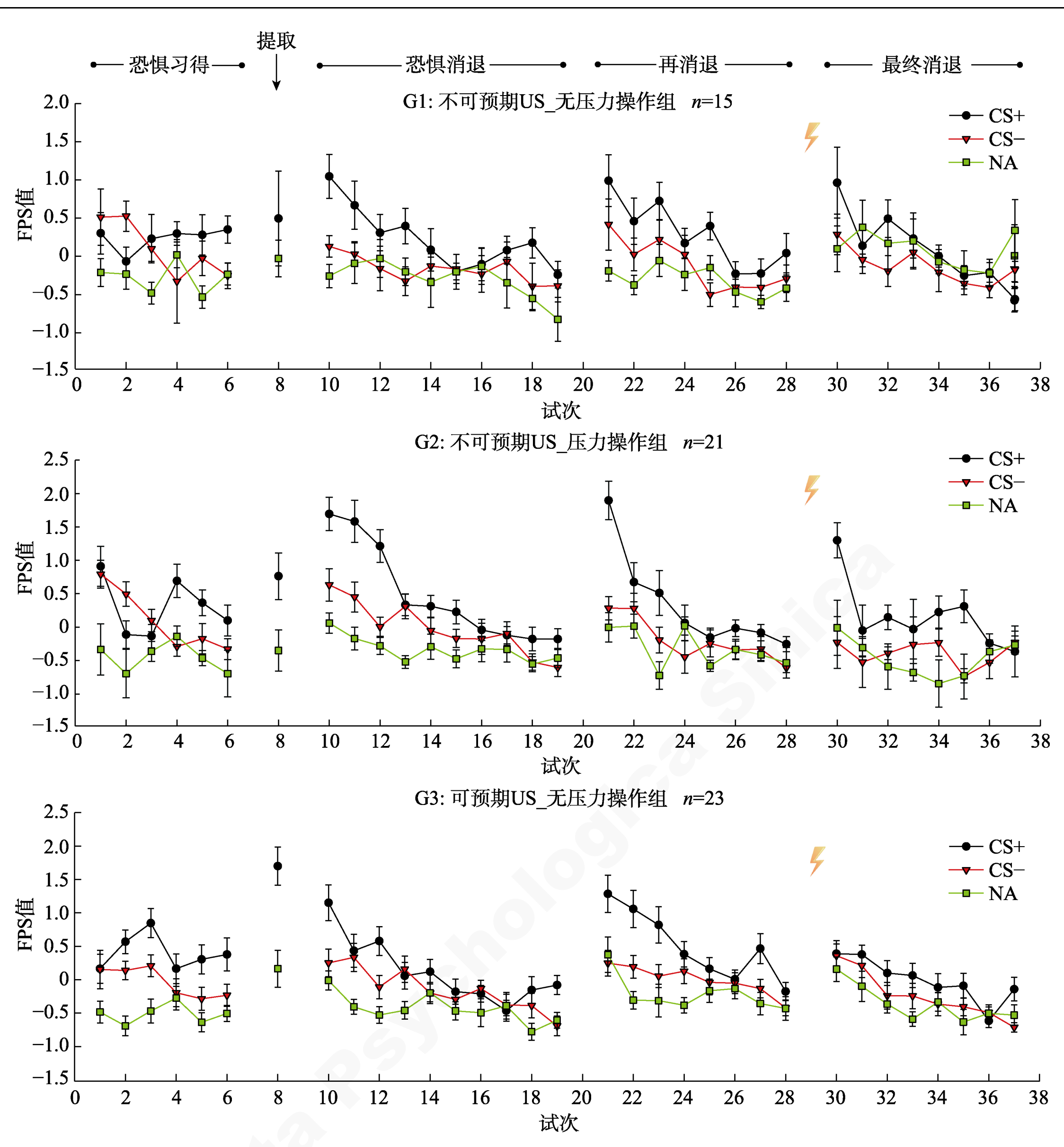


图 6　三组被试在恐惧记忆习得、提取、消退和测试阶段的惊跳反应

$\eta^2 = 0.15$; 刺激类型与时间之间交互作用显著, $F(1, 56) = 12.95$, $p = 0.001 < 0.01$, $\eta^2 = 0.18$。对习得后半部分 CS+和 CS−试次的配对 *t* 检验表明, 对 CS+的 FPS 显著高于对 CS−的 FPS, $t = 4.05$, $p < 0.001$, $d = 0.53$。结果说明三组被试都成功习得了恐惧反应。

3.3.3　条件性恐惧的消退

对消退全程进行 2(刺激类型) × 2(时间阶段: 前半段, 后半段) × 3(组别)的多因素重复测量方差分析表明, 刺激类型的主效应显著, $F(1, 56) = 48.07$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.45$; 时间的主效应显著, $F(1, 56) = 56.57$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.48$; 刺激类型与时间之间交互作用显著, $F(1, 56) = 16.76$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.23$。对各组消退后半部分 CS+和 CS−试次的配对 *t* 检验表明, 各组被试对 CS+与 CS−的 FPS 差异均不显著(G1: $t(14) = 2.12$, $p > 0.05$, $d = 0.55$; G2: $t(20) = 2.08$, $p > 0.05$, $d = 0.45$; G3: $t(22) = 1.59$, $p > 0.05$, $d = 0.33$), 说明三组被试均消退了恐惧反应。

3.3.4　恐惧恢复测试: 自发恢复和重建

自发恢复测试上, 对从消退最后一个试次到自发恢复第一个试次, 进行 2(刺激类型) × 2(试次) × 3(组别)的重复测量方差分析。结果得到, 刺激类型主效应显著, $F(1, 56) = 26.628$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.31$; 试次主效应显著, $F(1, 56) = 88.26$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.60$。刺激类型与试次之间交互作用显著, $F(1, 56) = 8.05$, $p = 0.006 < 0.01$, $\eta^2 = 0.12$。其余主效应与交互作用均不显著。结果说明, FPS 指标上三组在恐惧自发恢复上没有显著差异。从平均数上看, 三种条件下均有一定程度的恐惧恢复, 且 G2 条件下的复

发量最高, 但差异未达到统计显著(图 5-B 左)。

在重建测试上, 对从自发恢复最后一个试次到重建第一个试次, 进行 2(刺激类型) × 2(试次) × 3(组别)的重复测量方差分析, 结果显示, 三者交互效应边缘显著, $F(2, 56) = 2.88$, $p = 0.06$; 刺激类型主效应显著, $F(1, 56) = 17.51$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.22$; 试次主效应显著, $F(1, 56) = 26.17$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.32$; 刺激类型与组别之间交互作用显著, $F(2, 56) = 3.90$, $p = 0.026 < 0.05$, $\eta^2 = 0.10$; 其余效应不显著。结果提示, FPS 指标上三组在恐惧重建程度上存在差异。

对各组的重建量(重建的第一个 CS+减去自发恢复的最后一个 CS+)进行单因素方差分析, 得到方差分析结果不显著, $F(2, 56) = 2.10$, $p > 0.05$; 但两组比较中(LSD) G2 的重建量高于 G3, $p = 0.047 < 0.05$, 95% CI [0.02, 1.96]。结合方差分析的结果, 可以认为 G2 具有更强的恐惧重建效应(图 5-B 右)。

4　讨论

本研究在人类被试中使用不同的习得程序造成恐惧强度差异, 进而于记忆提取之后使用或不使用应激操作, 考察预期错误和应激对不同强度恐惧记忆提取消退的影响。结果发现对于 CS−可预期 US 联合, 使用单个 PE 提取能够引发记忆再巩固, 通过提取消退抑制恐惧的自发恢复; 而对于不可预期的 US 形成的较强恐惧, 使用单个 PE 不能提取恐惧记忆进入再巩固, 已消退的恐惧还会复发; 在这种情况下, 如果施加提取后应激操作, 还会进一步增大恐惧恢复。

4.1　恐惧强度造成记忆去稳定的边界条件

由于目前尚缺乏实验室建立人类强恐惧的成熟范式, 本研究将动物研究范式迁移到人类, 结果发现在皮肤电指标上, 第二天的恐惧增加量上 G2 (不可预期 US 条件)显著高于 G3 (可预期 US 条件)。该结果可以初步说明使用不可预期 US 造成人类被试习得恐惧强度差异的有效性。但由于本实验中 US 变动的范围较小(仅 3 秒区间), 在一定程度上限制了造成强度差异的效果, 未来的研究可以尝试增大变动区间, 并结合其他手段, 进一步探索实验室模拟人类较高强度恐惧记忆的有效范式。

SCR 指标上的结果表明, 三个组在恐惧恢复程度上存在显著差异, G1、G2 条件下出现了恐惧自发恢复, G3 条件下没有明显的自发恢复, 这提示了 G1、G2 条件均没有通过提取进入再巩固。这再次验证了前人研究中关于恐惧记忆强度是再巩固的边界条件的结论。较高强度的恐惧更难进行提取和干预, 其既对抗消退, 又对抗进入不稳定状态, 因此对于提取−消退操作不敏感。基于近年该领域研究进展, 目前认为, 记忆再巩固不是一个单一的阶段, 而是包含两个相对独立的时间进程: 去稳定(destabilization)和再次巩固(restabilization)。其中去稳定是记忆由稳定转换为不稳定、神经元的突触可塑性由无可塑性到具有可塑性、由不活跃状态转变为活跃状态的过程。提取消退范式中的提取, 即是通过提示线索激发记忆去稳定状态的过程。而一系列已知的边界条件, 包括记忆本身条件和提取边界条件, 均是对记忆去稳定状态起作用, 而并不影响记忆的再次稳定过程。这提示我们, 在研究各类行为操作或药物干预的效果时, 应分别对其作用的具体阶段进行澄清, 以更有针对性地阐明各种潜在因素的作用。

4.2　预期错误的作用要考虑恐惧记忆本身特性

预期错误在打开记忆再巩固时间窗中的关键作用, 具有跨物种和跨记忆类型的一致性(Sinclair & Barense, 2019)。在前人研究中, 用以引发 PE 的方式呈现出多元化特点, 包括仅呈现 CS+但不跟随 US (如标准的提取消退)、通过规则学习形成提取预期错误、使用不完整 CS 提取、以及时间性的预期错误(temporal error, TD)等(Diaz-Mataix et al., 2013; Sevenster et al., 2013; Sinclair & Barense, 2018)。本研究中我们使用了 CS 跟随的 US 个数的差异的方式(习得阶段 CS 伴随两个 US, 提取阶段仅伴随一个 US)来造成提取阶段的 PE, 结果证明同样有效。这说明在此类研究中, 可以灵活采用不同的 PE 产生方式形成提取条件。

更重要的是, 本研究进一步证明, 预期错误并非引发记忆再巩固的充分条件, 而是具有一定的变动性。从 G1 和 G3 的对比可以看出, 即使在提取阶段产生了 PE, 记忆能否去稳定, 还取决于记忆本身的特性。G1 和 G3 条件的差别仅在于习得程序, G3 条件下没有出现明显的恐惧自发恢复而 G1 条件出现, 说明习得阶段的强度操作导致了差异。最近的研究表明, 再巩固的边界条件并不是一个固定的因素, 而是一个变动的变量, 需根据记忆本身特性的变化而变化(Zuccolo & Hunziker, 2019)。PE 作为提取消退的边界条件之一, 也具有变动性, 主要体现在: 首先, 以往研究已证明, PE 的量是决定记忆能否启动更新的关键因素(陈伟 等, 2018; Sevenster et al., 2014b)。如果 PE 过小, 个体不能产生知识更

新的需求和动力，原有记忆会保持不变；而当 PE 过大，个体会将其理解为新事物，将导致新的学习而并非修改原有刺激−反应联结，并与原有的记忆痕迹竞争。这就是传统消退的本质(Milad et al., 2006)。只有当 PE 的量处在适中水平，个体才既能产生更新记忆的驱动力，又不会形成新的记忆联结，而是使用当下出现的新信息去更新原有信号，达到修改原始记忆联结的目的。其次，PE 的变动性还表现为，PE 的需求量可能根据记忆强度的变化而有所不同。本研究发现，单个 PE 可以有效提取可预期 US 条件下的恐惧(G3)，但不能提取不可预期 US 条件下的恐惧记忆(G1)，暗示了单个 PE 相对于较高水平的恐惧记忆的提取而言是不够的。但本研究没有直接证明是否需要增大 PE 以提取高强度记忆，这一点还有待未来研究进行继续探索。总的来看，PE 的变动特征对于临床治疗 PTSD 的程序具有积极的参考意义。

4.3 应激在恐惧记忆的形成、消退、再巩固各阶段具有不同作用

大量研究表明，应激在记忆动态过程的不同阶段或时间点上具有迥异的作用。在习得阶段，习得时的应激水平也是造成记忆难以去稳定的边界条件。在提取阶段，本研究发现，如果在记忆提取之后施加应激，与不施加应激的组相比，具有更大的恐惧恢复。这与前人的研究结论既有类似又有所不同。Drexler 等人研究了可的松(cortisol)对于人类恐惧记忆再巩固过程的影响，该研究同样使用三天的提取干预范式，发现在第二天的记忆提取之后服用了可的松的被试，第三天具有显著更大的恐惧重建，该效应只限于记忆提取的情况下。说明应激激素对于恐惧记忆再巩固的作用可能类似于应激对于陈述性记忆再巩固的作用，即增强了记忆再巩固(Drexler et al., 2015)。

本研究与上述实验的差别在于，虽然使用了提取，但提取未能打开高强度记忆的再巩固时间窗(G2 条件)，因此结果不能解释为对于恐惧记忆再巩固的增强作用。我们认为本结果可以说明以下两点：

首先，提取后施加急性应激不能使得原本没有成功提取的恐惧记忆进入再巩固。近年来有研究表明，应激状态会增大人类被试预期错误信号，体现在腹侧纹状体的激活上(Robinson et al., 2013)。而本研究结果说明，这一效应不适合运用在提取失败的情况下，即如果 PE 量过低导致提取无效的，不能通过施加提取后应激来代偿这一过程。

第二，由于本研究的应激操作应用于记忆提取之后，因此其作用范围取决于提取的效果。如果提取成功，则应激作用于记忆再巩固过程；如果提取失败，则仅为消退训练之前增加了应激，因此应激影响的是记忆消退。根据以往研究，记忆消退前施加应激会影响消退记忆的形成，并且妨碍对消退记忆的提取(Raio et al., 2014)，因此 G2 组在第三天记忆测试时出现了最大程度的恐惧返回。

另外，由于 G2 与 G3 在实验设置上存在习得程序和提取程序两方面的差异，我们认为 G2 在恐惧自发恢复和重建上显著高于 G3 的结果，是由这两方面的差异共同导致的。即习得造成的强度差异和消退前的急性应激共同作用，造成了对于恐惧记忆的消退困难和容易复发。PTSD 患者的临床治疗相对困难的原因，可能部分是由于在记忆激活的同时诱发了相伴随的应激，从而使得治疗干预之后容易复发。这一结果也提示了，在对 PTSD 等高强度恐惧记忆和创伤记忆的临床治疗上，在治疗前应避免额外的应激或外源性应激刺激。这一推论，也符合使用认知行为疗法(cognitive-behavioral therapy, CBT)进行治疗的研究得到的结论(Raio et al., 2013)。

4.4 条件性恐惧测量不同指标间及恐惧恢复不同指标间存在差异

本研究使用了 SCR、FPS 两种指标进行恐惧测量，在结果上体现出指标间的不一致，主要体现在：在重建上，FPS 指标上 G2 显著高于 G3，SCR 指标上没有显著差异；在自发恢复上，SCR 指标上 G2 显著高于 G3，FPS 指标上差异不显著。我们认为这首先与恐惧成分的复杂性有关。恐惧记忆具有多种成分，包括生理唤醒、防御性反射、主观感受、认知评价和情景记忆等等(Phelps & Hofmann, 2019)。对于不同成分有不同的测量方式，各测量指标之间彼此独立。一般认为，皮肤电和惊跳反应虽是两种有效的恐惧测量指标，但二者在诸多方面存在差异(Hamm et al., 1997)。首先，SCR 被认为是一种更广泛的指标，和恐惧不具有唯一对应关系(Sevenster et al., 2012, 2014a)。虽然恐惧的行为表现集中体现在由于交感神经系统兴奋引发的皮肤电阻的改变上，但是还有其他效价的情绪和心理过程也可以引发类似的反应。而 FPS 则直接指向恐惧，与杏仁核反应直接相关，具有效价的特异性(Lang et al., 1998)。其次，有研究认为，SCR 更多地反映了认知上的 CS-US 关联(contingency)，是一种意识层面的恐惧，与恐惧记忆的陈述性成分密切相关

(Lovibond & Shanks, 2002; Weike et al., 2007)；而FPS 测量的是恐惧的内隐部分或无意识成分，属于皮层下的恐惧，对应恐惧记忆的程序性部分(Davis, 2006; Sevenster et al., 2014a)。最后，这两种指标对于不同的提取−干预操作的敏感度也不同，一系列药物干预恐惧记忆再巩固的研究发现，使用心得安(propranolol)破坏人类条件性恐惧再巩固的效果，仅体现在 FPS 上，对 SCR 的影响不大，研究者因此强调恐惧是一个多重记忆系统，对其成分的测量彼此独立(Soeter & Kindt, 2012b)。在以往人类恐惧记忆研究中，同时使用 FPS 和 SCR 为测量指标时，曾多次出现两种指标上的结果不完全一致(参见 Soeter & Kindt, 2010, 2011, 2012a, 2012b; Sevenster et al., 2012;)。另外值得一提的是，有研究者发现，总体上提取消退范式的研究使用 SCR 指标比 FPS 指标更为敏感(Zuccolo & Hunziker, 2019)。

基于这些差异，我们推测本实验中的三组被试的恐惧恢复情况(重建、自发恢复)在恐惧记忆的不同成分上有所不同。对于恐惧重建，G2 (不可预期 US_压力操作组)在恐惧的无意识成分上有较大程度的恢复；对于自发恢复，G2 条件下有更高的意识或认知上的恐惧恢复。这一结果同时也体现出自发恢复和重建具有内在差异性，虽然二者都是恐惧返回的形式，但前者是随时间推移出现的复发，后者是在明显的外界负性刺激下的恐惧返回，两者可能存在本质不同；其他的恐惧恢复形式如再习得(reacquisition)和续新(renewal)也可能涉及不同的机制(Vervliet et al., 2013)。目前较缺乏对不同的恐惧返回类型本质差别的研究，因此未来有必要在不同恐惧返回类型涉及的不同机制，以及各指标更适合测量的恐惧成分上，进行进一步的探索。

本研究结果对于临床治疗恐惧症和 PTSD 以及提取消退范式向临床应用转换具有积极启示。未来应进一步探索安全有效的建立高强度记忆的方式，进一步量化 PE 的作用，继续探索包括应激激素在内的多种方式在打开高强度记忆再巩固时间窗中的作用。

致谢：我们感谢杨勇（工作单位：信阳师范学院教育科学学院）在本实验的数据收集方面给予的大力协助！

参　考　文　献

Abrari, K., Rashidy-Pour, A., Semnanian, S., & Fathollahi, Y. (2008). Administration of corticosterone after memory reactivation disrupts subsequent retrieval of a contextual conditioned fear memory: Dependence upon training intensity. *Neurobiology of Learning and Memory, 89*(2), 178–184. doi: 10.1016/j.nlm.2007.07.005

Agren, T., Bjorkstrand, J., & Fredrikson, M. (2017). Disruption of human fear reconsolidation using imaginal and in vivo extinction. *Behavioural Brain Research, 319*, 9–15. doi: 10.1016/j.bbr.2016.11.014

Akirav, I., & Maroun, M. (2013). Stress modulation of reconsolidation. *Psychopharmacology (Berl), 226*(4), 747–761. doi: 10.1007/s00213-012-2887-6

Alberini, C. M., Milekic, M. H., & Tronel, S. (2006). Mechanisms of memory stabilization and de-stabilization. *Cellular & Molecular Life Sciences, 63*(9), 999–1008. doi: 10.1007/s00018-006-6025–7

Amadi, U., Lim, S. H., Liu, E., Baratta, M. V., & Goosens, K. A. (2017). Hippocampal processing of ambiguity enhances fear memory. *Psychological Science, 28*(2), 143–161. doi: 10.1177/0956797616674055

Blumenthal, T. D., Cuthbert, B. N., Filion, D. L., Hackley, S., Lipp, O. V., & van Boxtel, A. (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology, 42*(1), 1–15. doi: 10.1111/j.1469-8986.2005.00271.x

Bos, M. G. N., van Goethem, T. H. J., Beckers, T., & Kindt, M. (2014). Cortisol response mediates the effect of post-reactivation stress exposure on contextualization of emotional memories. *Psychoneuroendocrinology, 50*, 72–84. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.07.030

Brugnera, A., Zarbo, C., Adorni, R., Tasca, G. A., Rabboni, M., Bondi, E., … Sakatani, K. (2017). Cortical and cardiovascular responses to acute stressors and their relations with psychological distress. *International Journal of Psychophysiology, 114*, 38–46.

Cai, W. H., Blundell, J., Han, J., Greene, R. W., & Powell, C. M. (2006). Postreactivation glucocorticoids impair recall of established fear memory. *Journal of Neuroscience, 26*(37), 9560–9566. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2397-06.2006

Castaldo, R., Melillo, P., Bracale, U., Caserta, M., Triassi, M., & Pecchia, L. (2015). Acute mental stress assessment via short term hrv analysis in healthy adults: A systematic review with meta-analysis. *Biomedical Signal Processing and Control, 18*, 370–377. doi: 10.1016/j.bspc.2015.02.012

Chen, W., Li, J., Caoyang, J., Yang, Y., Hu, Y., & Zheng, X. (2018). Effects of prediction error on post-retrieval extinction of fear to compound stimuli. *Acta Psychologica Sinica, 50*(7), 739–749. doi: 10.3724/sp.J.1041.2018.00739

[陈伟, 李俊娇, 曹杨婧文, 杨勇, 胡琰健, 郑希付. (2018). 预期错误在复合恐惧记忆提取消退中的作用. *心理学报, 50*(7), 739–749. doi: 10.3724/sp.J.1041.2018.00739]

Das, R. K., Lawn, W., & Kamboj, S. K. (2015). Rewriting the valuation and salience of alcohol-related stimuli via memory reconsolidation. *Translational Psychiatry, 5*, e645. doi: 10.1038/tp.2015.132

Davis, M. (2006). Neural systems involved in fear and anxiety measured with fear-potentiated startle. *American Psychologist, 61*(8), 741–756.

Diaz-Mataix, L., Ruiz Martinez, R. C., Schafe, G. E., LeDoux, J. E., & Doyere, V. (2013). Detection of a temporal error triggers reconsolidation of amygdala-dependent memories. *Current Biology, 23*(6), 467–472. doi:10.1016/j.cub.2013.01.053

Drexler, S. M., Merz, C. J., Hamacher-Dang, T. C., Tegenthoff, M., & Wolf, O. T. (2015). Effects of cortisol on reconsolidation of reactivated fear memories. *Neuropsychopharmacology,*

40(13), 3036–3043. doi: 10.1038/npp.2015.160

Duvarci, S., & Nader, K. (2004). Characterization of fear memory reconsolidation. *Journal of Neuroscience, 24*(42), 9269–9275. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2971-04.2004

Eisenberg, M., Kobilo, T., Berman, D. E., & Dudai, Y. (2003). Stability of retrieved memory: Inverse correlation with trace dominance. *Science, 301*(5636), 1102–1104. doi: 10.1126/science.1086881

Elsey, J. W. B., & Kindt, M. (2017). Tackling maladaptive memories through reconsolidation: From neural to clinical science. *Neurobiology of Learning and Memory, 142*(Pt A), 108–117. doi: 10.1016/j.nlm.2017.03.007

Fernandez, R. S., Boccia, M. M., & Pedreira, M. E. (2016). The fate of memory: Reconsolidation and the case of prediction error. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 68*, 423–441. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.004

Gera, R., Barak, S., & Schonberg, T. (2019). Counterconditioning following memory retrieval diminishes the reinstatement of appetitive memories in humans. *Scientific Reports, 9*(1), 9213. doi: 10.1038/s41598-019-45492-6

Golkar, A., Tjaden, C., & Kindt, M. (2017). Vicarious extinction learning during reconsolidation neutralizes fear memory. *Behaviour Research and Therapy, 92*, 87–93. doi: 10.1016/j.brat.2017.02.004

Goltseker, K., Bolotin, L., & Barak, S. (2017). Counterconditioning during reconsolidation prevents relapse of cocaine memories. *Neuropsychopharmacology, 42*(3), 716–726. doi: 10.1038/npp.2016.140

Hamm, A. O., Cuthbert, B. N., Globisch, J., & Vaitl, D. (1997). Fear and the startle reflex: Blink modulation and autonomic response patterns in animal and mutilation fearful subjects. *Psychophysiology, 34*(1), 97–107. doi: doi:10.1111/j.1469-8986.1997.tb02420.x

Hu, J., Wang, W., Homan, P., Wang, P., Zheng, X., & Schiller, D. (2018). Reminder duration determines threat memory modification in humans. *Scientific Reports, 8*(1), 8848. doi: 10.1038/s41598-018-27252-0

Hupbach, A., Gomez, R., Hardt, O., & Nadel, L. (2007). Reconsolidation of episodic memories: A subtle reminder triggers integration of new information. *Learning and Memory, 14*(1–2), 47–53. doi: 10.1101/lm.365707

James, E. L., Bonsall, M. B., Hoppitt, L., Tunbridge, E. M., Geddes, J. R., Milton, A. L., & Holmes, E. A. (2015). Computer game play reduces intrusive memories of experimental trauma via reconsolidation-update mechanisms. *Psychological Science, 26*(8), 1201–1215. doi: 10.1177/0956797615583071

Kindt, M. (2018). The surprising subtleties of changing fear memory: A challenge for translational science. *Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Sciences, 373*(1742). doi: 10.1098/rstb.2017.0033

Kindt, M., & Soeter, M. (2013). Reconsolidation in a human fear conditioning study: A test of extinction as updating mechanism. *Biological Psychology, 92*(1), 43–50. doi: 10.1016/j.biopsycho.2011.09.016

Kindt, M., Soeter, M., & Vervliet, B. (2009). Beyond extinction: Erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nature Neuroscience, 12*(3), 256–258. doi:10.1038/nn.2271

Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1998). Emotion, motivation, and anxiety: Brain mechanisms and psychophysiology. *Biological Psychiatry, 44*(12), 1248–1263.

Lee, J. L. C., Milton, A. L., & Everitt, B. J. (2006). Reconsolidation and extinction of conditioned fear: Inhibition and potentiation. *The Journal of Neuroscience, 26*(39), 10051–10056. doi: 10.1523/jneurosci.2466-06.2006

Li, J., Chen, W., Caoyang, J., Hu, Y., Yang, Y., Xu, L., … Zheng, X. (2019). Role of prediction error in destabilizing fear memories in retrieval extinction and its neural mechanisms. *Cortex, 121*, 292–307. doi: 10.1016/j.cortex.2019.09.003

Li, J., Chen, W., Caoyang, J., Wu, W., Jie, J., Xu, L., & Zheng, X. (2017). Moderate partially reduplicated conditioned stimuli as retrieval cue can increase effect on preventing relapse of fear to compound stimuli. *Frontiers in Human Neuroscience, 11*, 575. doi: 10.3389/fnhum.2017.00575

Liu, J., Zhao, L., Xue, Y., Shi, J., Suo, L., Luo, Y., … Lu, L. (2014). An unconditioned stimulus retrieval extinction procedure to prevent the return of fear memory. *Biological Psychiatry, 76*(11), 895–901. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.03.027

Lovibond, P. F., & Shanks, D. R. (2002). The role of awareness in pavlovian conditioning: Empirical evidence and theoretical implications. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 28*(1), 3–26. doi: 10.1037/0097-7403.28.1.3

Luo, Y. X., Xue, Y. X., Liu, J. F., Shi, H. S., Jian, M., Han, Y., … Lu, L. (2015). A novel ucs memory retrieval-extinction procedure to inhibit relapse to drug seeking. *Nature Communications, 6*, 7675. doi: 10.1038/ncomms8675

Meir Drexler, S., & Wolf, O. T. (2017). Stress disrupts the reconsolidation of fear memories in men. *Psychoneuroendocrinology, 77*, 95–104. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.027

Milad, M. R., Rauch, S. L., Pitman, R. K., & Quirk, G. J. (2006). Fear extinction in rats: Implications for human brain imaging and anxiety disorders. *Biological Psychology, 73*(1), 61–71. doi: 10.1016/j.biopsycho.2006.01.008

Monfils, M.-H., Cowansage, K. K., Klann, E., & LeDoux, J. E. (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: Key to persistent attenuation of fear memories. *Science, 324*(951), 951–955. https://doi.org/10.1126/science.1167975

Nader, K., Schafe, G. E., & Le Doux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature, 406*, 722–726.

Phelps, E. A., & Hofmann, S. G. (2019). Memory editing from science fiction to clinical practice. *Nature, 572*, 43–50. doi: 10.1038/s41586-019-1433-7

Raio, C. M., Brignoni-Perez, E., Goldman, R., & Phelps, E. A. (2014). Acute stress impairs the retrieval of extinction memory in humans. *Neurobiology of Learning and Memory, 112*, 212–221. doi: 10.1016/j.nlm.2014.01.015

Raio, C. M., Orederu, T. A., Palazzolo, L., Shurick, A. A., & Phelps, E. A. (2013). Cognitive emotion regulation fails the stress test. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 110*(37), 15139–15144. doi: 10.1073/pnas.1305706110

Rescorla, R. A., & Wagner, A. R. (1972). A theory of pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. *Current Research and Theory*, 64–99.

Robinson, M. J. F., & Franklin, K. B. J. (2010). Reconsolidation of a morphine place preference: Impact of the strength and age of memory on disruption by propranolol and midazolam. *Behavioural Brain Research, 213*(2), 201–207. doi: 10.1016/j.bbr.2010.04.056

Robinson, O. J., Overstreet, C., Charney, D. R., Vytal, K., & Grillon, C. (2013). Stress increases aversive prediction error signal in the ventral striatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 110*(10), 4129–4133. doi: 10.1073/pnas.1213923110

Schiller, D., Monfils, M. H., Raio, C. M., Johnson, D. C., Ledoux, J. E., & Phelps, E. A. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature, 463*(7277), 49–53. doi: 10.1038/nature08637

Schubert, C., Lambertz, M., Nelesen, R. A., Bardwell, W., Choi, J. B., & Dimsdale, J. E. (2009). Effects of stress on heart rate complexity—A comparison between short-term and chronic stress. *Biological Psychology, 80*(3), 325–332.

Schwabe, L., & Schachinger, H. (2018). Ten years of research with the socially evaluated cold pressor test: Data from the past and guidelines for the future. *Psychoneuroendocrinology, 92*, 155–161. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.03.010

Schwabe, L., & Wolf, O. T. (2010). Socially evaluated cold pressor stress after instrumental learning favors habits over goal-directed action. *Psychoneuroendocrinology, 35*(7), 977–986. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.12.010

Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2012). Retrieval per se is not sufficient to trigger reconsolidation of human fear memory. *Neurobiology of Learning and Memory, 97*(3), 338–345. doi: 10.1016/j.nlm.2012.01.009

Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2013). Prediction error governs pharmacologically induced amnesia for learned fear. *Science, 339,* 830–833. doi: 10.1126/science.1231357

Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2014a). Fear conditioning of scr but not the startle reflex requires conscious discrimination of threat and safety. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 8*, 32. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00032

Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2014b). Prediction error demarcates the transition from retrieval, to reconsolidation, to new learning. *Learning and Memory, 21*(11), 580–584. doi: 10.1101/lm.035493.114

Sevenster, D., Visser, R. M., & D'Hooge, R. (2018). A translational perspective on neural circuits of fear extinction: Current promises and challenges. *Neurobiology of Learning and Memory, 155*, 113–126. doi: 10.1016/j.nlm.2018.07.002

Sinclair, A. H., & Barense, M. D. (2018). Surprise and destabilize: Prediction error influences episodic memory reconsolidation. *Learning and Memory, 25*(8), 369–381. doi: 10.1101/lm.046912.117

Sinclair, A. H., & Barense, M. D. (2019). Prediction error and memory reactivation: How incomplete reminders drive reconsolidation. *Trends in Neurosciences, 42*(10), 727–739. doi: 10.1016/j.tins.2019.08.007

Soeter, M., & Kindt, M. (2010). Dissociating response systems: Erasing fear from memory. *Neurobiology of Learning and Memory, 94*(1), 30–41. doi: 10.1016/j.nlm.2010.03.004

Soeter, M., & Kindt, M. (2011). Disrupting reconsolidation: Pharmacological and behavioral manipulations. *Learning and Memory, 18*(6), 357–366. doi: 10.1101/lm.2148511

Soeter, M., & Kindt, M. (2012a). Erasing fear for an imagined threat event. *Psychoneuroendocrinology, 37*(11), 1769–1779. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.011

Soeter, M., & Kindt, M. (2012b). Stimulation of the noradrenergic system during memory formation impairs extinction learning but not the disruption of reconsolidation. *Neuropsychopharmacology, 37*(5), 1204–1215. doi: 10.1038/npp.2011.307

Suzuki, A., Josselyn, S. A., Frankland, P. W., Masushige, S., Silva, A. J., & Kida, S. (2004). Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *Journal of Neuroscience, 24*(20), 4787–4795. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5491-03.2004

Tronel, S., & Alberini, C. M. (2007). Persistent disruption of a traumatic memory by post-retrieval inactivation of glucocorticoid receptors in the amygdala. *Biological Psychiatry, 62*(1), 33–39.

Vervliet, B., Craske, M. G., & Hermans, D. (2013). Fear extinction and relapse: State of the art. *Annual Review of Clinical Psychology, 9*, 215–248. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185542

Wagner, J., Lampert, R., Tennen, H., & Feinn, R. (2015). Exposure to discrimination and heart rate variability reactivity to acute stress among women with diabetes. *Stress and Health, 31*(3), 255–262. doi: 10.1002/smi.2542

Wang, S. H., de Oliveira Alvares, L., & Nader, K. (2009). Cellular and systems mechanisms of memory strength as a constraint on auditory fear reconsolidation. *Nature Neuroscience, 12*(7), 905–912. doi: 10.1038/nn.2350

Weike, A. I., Schupp, H. T., & Hamm, A. O. (2007). Fear acquisition requires awareness in trace but not delay conditioning. *Psychophysiology, 44*(1), 170–180. doi: 10.1111/j.1469-8986.2006.00469.x

Xue, Y. X., Luo, Y. X., Wu, P., Shi, H. S., Xue, L. F., Chen, C., … Lu, L. (2012). A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse. *Science, 336*(6078), 241–245. doi: 10.1126/science.1215070

Yang, Y., Jie, J., Li, J., Chen, W., & Zheng, X. (2019). A novel method to trigger the reconsolidation of fear memory. *Behaviour Research and Therapy, 122*, 103461. doi: 10.1016/j.brat.2019.103461

Zuccolo, P. F., & Hunziker, M. H. L. (2019). A review of boundary conditions and variables involved in the prevention of return of fear after post-retrieval extinction. *Behavioural Processes, 162*, 39–54. doi: 10.1016/j.beproc.2019.01.011

Effects of prediction error and acute stress on retrieval-extinction of fear memories of different strengths

LI Junjiao[1], CHEN Wei[2,3,4], HU Yanjian[5], CAOYANG Jingwen[6], ZHENG Xifu[2,3,4]

([1] *College of Teacher Education, Guangdong University of Education, Guangzhou* 510303, *China*)

([2] *School of Psychology, South China Normal University, Guangzhou* 510631, *China*)

([3] *Center for Studies of Psychological Application, South China Normal University, Guangzhou* 510631, *China*)

([4] *Guangdong Key Laboratory of Mental Health and Cognitive Science, Guangzhou* 510631, *China*)

([5] *Dongguan Middle School, Dongguan* 523120, *China*)

([6] *Student Mental Health Education Center, Xi'an International Studies University, Xi'an* 710128, *China*)

Abstract

Under the framework of Reconsolidation Interference of conditioned fear memory, Prediction Error (PE) has been demonstrated as a necessary condition of memory destabilization. However, the role of PE in destabilizing fear memories of different strengths is unclear. The degree of PE that is needed to effectively reactivate fear memories may be dependent on the strength of memory. It is unknown whether the PE used to reactivate weak memories is also effective in destabilizing stronger memories. Memory strength was proved to be an important boundary condition of memory reconsolidation; however, explorations of solutions to overcome the boundary are rare. Among factors that are possible to help to overcome the boundary condition, the effects of stress hormones are worth exploring. However, the manipulation of memory strength in human laboratory studies has not been well developed. Thus, the present study has three main aims: (1) to test the effect of fear memory strength in a human laboratory setting based on previous results in animal studies; (2) to examine the effect of PE during reactivation on destabilizing different strength memories and (3) to test the possible influence of post-reactivation exogenous stress to the retrieval-extinction of fear memories.

The three days retrieval-extinction paradigm was adopted in the present study. We manipulated memory strength through two kinds of acquisition procedures on the first day, which varied the predictability of the unconditioned stimulus (US) occurrence after the conditioned stimulus (CS). Twenty-four hours later, a reminder containing a single PE was used to reactivate memories, which was followed by a stress task (Social Evaluate Cold Pressor test, SECPT) or not before extinction. After 24 hours, a test of spontaneous recovery and reinstatement was utilized to measure the return of fear in each condition. All participants were divided into three conditions: CS-Predictable US_no Stress Group, CS-Unpredictable US_no Stress Group and the CS-Unpredictable US_Stress Group. Skin conductance response (SCR) and fear-potentiated startle response (FPS) were used as measurements of conditioned fear.

The results showed that there was a relatively stronger increase in fear response (SCR) from Day 1 to Day 2 in the CS-Unpredictable US condition than the CS-Predictable US condition, which may suggest a difference in memory strength between conditions. And for the weak fear memory (CS-predictable US), the reactivation that involved a single PE and was followed by extinction training prevented the spontaneous recovery, especially on the SCR measurement. On the other hand, in the enhanced memory condition (CS-unpredictable US), the extinguished memory returned in the memory test on the third day, which suggests a failure of memory destabilization. Furthermore, when the post-reactivation acute stress task was adopted in the enhanced memory condition, the return of fear further increased, compared with the no stress manipulation conditions.

These results indicate that PE used to destabilize weak memories is insufficient to destabilize strong memories; and that post-reactivation acute stress cannot nullify this deficit which is due to boundary conditions (e.g., strength). We discuss possible interpretations of these results and the implications for the translation of retrieval-extinction to clinical practice.

Key words conditioned fear, retrieval-extinction, prediction error, acute stress, memory strength